

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1921-1922. — N° 153

TRAVAIL de l'INSTITUT BACTÉRIOLOGIQUE de LYON

ÉTUDE PRATIQUE
sur la
FORMOL - GÉLIFICATION
des
SÉRUMS HUMAINS
(Réaction de GATÉ et PAPACOSTAS)

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE DE MEDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 11 Juillet 1922

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Camille BRU

né à SAINT-ROMAIN (Lot-et-Garonne) le 14 Décembre 1896



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

45, Quai Gailleton, 45

Téléphone 63-56

1922

ÉTUDE PRATIQUE
SUR LA FORMOL-GÉLIFICATION
DES SÉRUMS HUMAINS
(Réaction de GATÉ et PAPACOSTAS)

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1921-1922. — N° 153

TRAVAIL de l'INSTITUT BACTÉRIOLOGIQUE de LYON

ÉTUDE PRATIQUE

sur la

FORMOL - GÉLIFICATION

des

SÉRUMS HUMAINS

(Réaction de GATÉ et PAPACOSTAS)

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE DE MEDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 11 Juillet 1922

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Camille BRU

né à SAINT-ROMAIN (Lot-et-Garonne) le 14 Décembre 1896



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

45, Quai Gailleton, 45,

Téléphone 63-56

1922

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire	M. HUGOUNENQ.
Doyen	MM. J. LEPINE.
Assesseur	ROQUE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, BEAUVISAGE, LACASSAGNE, TESTUT,

PROFESSEURS	MM. TESSIER
Cliniques médicales	ROQUE
Cliniques chirurgicales	BARD
	TIXIER
	BERARD
Clinique obstétricale et Accouchements	COMMANDEUR.
Clinique ophtalmologique	ROLLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NICOLAS
Clinique neurologique et psychiatrique	LEPINE (J.)
Clinique des maladies des enfants	WEILL
Clinique des maladies des femmes	POLOSSON (A.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	LANNOIS
Clinique des maladies des voies urinaires	ROCHET
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	N.-JOSSEAND
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	CLUZET
Chimie biologique et médicale	HUGOUNENQ
Chimie organique et Toxicologie.	MOREL
Matière médicale et Botanique	MOREAU
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.	GUIART
Anatomie	LATARJET
Histologie	POLICARD.
Physiologie.	DOYON
Pathologie interne	COLLET
Pathologie et Thérapeutiques générales	MOURIQUAND
Anatomie pathologique	PAVIOT
Chirurgie opératoire.	VILLARD
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	ARLOING (F.)
Médecine légale	Etienne MARTIN
Hygiène.	COURMONT (P.)
Thérapeutique.	PIC
Pharmacologie	FLORENCE

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe.....	VALLAS.
— — Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN.
— — Chimie minérale	BARRAL.
— — Urologie	GAYET.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique	PATEL
Botanique.	BRETIN
Embryologie	HOVELACQUE
Orthopédie	LAROYENNE.
Puériculture et hygiène de la première enfance.....	CHATIN.
Stomatologie.	TELLIER

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	SAVY	HOVELACQUE	ROUBIER
BRETIN	FROMENT	TRILLAT	FAVRE
LERICHE	THEVENOT (L.)	SAKVOËNAT	MURARD
THEVENOT (Léon)	PIÉRY	FLORENCE	BONNET
TAVERNIER	COTTE	ROCHAIX	GRAVIER, chargé
CADE	DUROUX	CORDIER	des fonctions
GARIN			

M. BAYLE, secrétaire

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. COURMONT, *Président*; M. PIÉRY, *Assesseur* ;

MM. ROCHAIX et CORDIER, *Agrégés*

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MES TRÈS CHERS PARENTS

Je dédie ce premier travail, et exprime ma
profonde reconnaissance pour les sacri-
fices et la longue séparation qu'ils ont
consentis.

MEIS ET AMICIS

EN HOMMAGE A QUELQUES MAITRES DES HOPITAUX

A Monsieur le Professeur Agrégé DUROUX

Chirurgien-chef de l'Hôpital de Sainte-Foy
Chevalier de la Légion d'Honneur

Il y aura bientôt un an que nous sommes l'interne de ce jeune Maître. Nous le remercions de nous avoir fait l'honneur de nous accepter comme collaborateur, d'avoir continué à nous donner avec bonté, bienveillance, cordialité, l'enseignement médico-chirurgical théorique, d'y avoir ajouté l'éducation pratique de l'art de guérir et le souci constant de la psychothérapie des malades. Nous gardons de son organisation hospitalière le plus cher et le meilleur souvenir.

A Monsieur le Professeur Agrégé PATEL

Chirurgien des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

Il fut notre premier Maître au début même de nos études. Pendant plus d'un an nous avons pu bénéficier de ses leçons et de ses conseils. Nous le remercions de la bienveillance et de la sollicitude dont il a toujours fait preuve à notre égard.

A Monsieur le Professeur ROQUE

Professeur de Clinique médicale
Officier de la Légion d'Honneur

Ses leçons cliniques, ses causeries faites avec le plus grand souci d'instruire ses jeunes élèves, ont largement ouvert pour nous le domaine de la Médecine.

A Monsieur le Professeur Agrégé CADE

Médecin de l'Hôtel-Dieu
Chevalier de la Légion d'Honneur

Il est le Maître à qui nous devons le meilleur de notre instruction médicale pratique. Nous le remercions d'avoir accueilli notre modeste collaboration dans son service hospitalier et à sa consultation de gastro-entérologie, pendant près d'un an.

A Monsieur le Docteur GATE

*Chef de Clinique à la Faculté
Dermatologiste du Dispensaire général
Chef de Laboratoire à l'Institut bactériologique*

Depuis dix-huit mois Monsieur GATÉ n'a cessé de nous éclairer de ses leçons et de ses conseils, en dermatologie d'abord, au Dispensaire général, ensuite au laboratoire des diagnostics de l'Institut bactériologique. Nous lui devons beaucoup et nous formons pour son avenir brillant les meilleurs vœux.

A Monsieur le Docteur PAPACOSTAS

Préparateur à l'Institut bactériologique

En l'hommage des conseils et des nombreuses indications qu'il a bien voulu nous donner au cours de ce travail.

A Monsieur le Docteur LEBEUF

*Interne des Hôpitaux
Préparateur à l'Institut bactériologique*

Nous adressons en même temps que nos remerciements, tous nos souhaits pour la fin d'une carrière hospitalière brillamment commencée.

A Monsieur le Docteur BILLA

Préparateur à l'Institut bactériologique

Nous exprimons notre plus cordiale sympathie et tous nos vœux de succès.

A MON VIEIL AMI BULABOIS

A Monsieur le Professeur Paul COURMONT

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine

Directeur de l'Institut bactériologique

Médecin de l'Hôtel-Dieu

Chevalier de la Légion d'Honneur

En hommage des conseils éclairés qu'il nous a donnés et de l'accueil bienveillant qu'il a voulu faire à notre travail.

Nous le remercions de nous avoir fait le très grand honneur de la présidence de notre thèse.

A Monsieur le Professeur Agrégé PIÉRY

Chargé du cours d'Hydrologie thérapeutique

Médecin-chef du Sanatorium de Saint-Genis-Laval

Chevalier de la Légion d'Honneur

Nous adressons l'expression de nos sentiments les plus respectueux et nos remerciements pour les conseils cliniques qu'il nous a toujours donnés avec la plus grande amabilité.

A MES JUGES

ÉTUDE PRATIQUE SUR LA
FORMOL-GÉLIFICATION
DES SÉRUMS HUMAINS
(Réaction de Gaté et Papacostas)

AVANT-PROPOS

En novembre 1920, à la Société de Biologie de Lyon, MM. Gaté et Papacostas présentaient une réaction assez particulière que donnent certains sérums humains en présence du formol. Cette réaction, qu'ils appelaient la formol-gélification, leur avait paru dans ses résultats, concorder d'une façon impressionnante avec la réaction de Bordet-Wassermann. D'où ces auteurs avaient conclu qu'il s'agissait là d'une réaction curieuse, en tout cas nouvelle, qui demandait à être étudiée de plus près.

A la suite de cette première communication, des travaux, déjà fort nombreux à l'heure actuelle, ont paru sur cette réaction.

Naturellement, — il en va d'ailleurs toujours ainsi sur le terrain scientifique, — les auteurs se sont vite divisés en deux camps, n'attachant aucune importance à cette réaction, ou bien au contraire la considérant comme spécifique de la syphilis et susceptible

d'apporter une contribution importante au diagnostic de cette maladie. Nous dépouillerons dans le chapitre que nous consacrons à l'historique de cette question les statistiques qui ont été apportées, de même que nous exposerons les modifications de technique que certains ont conseillées.

Devant la diversité des opinions formulées par les différents auteurs sur la formol-gélification, nous avons voulu nous rendre compte par nous-même de l'intérêt que cette réaction pouvait présenter au double point de vue théorique et pratique. Dans ce but nous avons soumis à cette réaction les sérums d'un grand nombre de malades atteints d'affections très différentes, maladies aiguës et chroniques, en même temps que nous reprenions l'étude de la formol-gélification dans la syphilis à ses diverses périodes, traitée ou non traitée.

Dès maintenant, anticipant sur nos conclusions, nous pouvons dire que de cette enquête un peu superficielle et que les nécessités ont rendue trop rapide, la réaction qui nous occupe est sortie amoindrie au sens pratique du mot. Elle ne saurait être considérée comme spécifique de la syphilis, puisqu'on la rencontre fréquemment positive dans la tuberculose. Cette fois encore, ceux qui cherchent une réaction de laboratoire infallible pour le diagnostic de la tréponémose seront déçus. Par contre, autant que nous permet de le penser une étude encore incomplète, il semble que la réaction gagne au point de vue de la pathologie générale ce qu'elle perd au point de vue de la

pratique courante. Il semble en effet qu'elle reste l'apanage de certaines infections ayant un cachet évolutif spécial, et cette constatation d'attente ouvre la porte à d'autres recherches, qui peut-être seront riches en résultats.

D'avance, nous nous excusons de la pauvreté de notre statistique. Les investigations, pour être complètes, devront porter sur un nombre bien plus considérable de cas pathologiques. D'autre part, il est évident que la réaction devra être interrogée en série pour chaque malade, aux différents stades de son affection. On pourra alors, comparant rigoureusement les diagnostics cliniques et les différents aspects évolutifs morbides aux résultats que donnera la formol-gélification, se faire une idée précise de cette réaction, de son mécanisme peut-être, en tout cas sûrement de sa signification, et du parti que l'on peut en tirer. Le temps nous a manqué pour mener à son terme cette tâche particulièrement vaste ; nous espérons la continuer plus facilement dans notre pratique personnelle, maintenant que nous avons pu déterminer une technique assez rigoureuse ; nous souhaitons d'ailleurs que d'autres reprennent après nous cette question et jettent sur elle la lumière que seule peut y apporter une observation clinique prolongée.

Nous tenons ici à adresser d'abord à notre Maître, M. le Professeur Paul Courmont, l'hommage de nos sentiments respectueux et reconnaissants.

C'est dans un des services de l'Institut Bactériologique qu'il dirige, qu'a été découverte la réaction qui fait l'objet de notre Thèse.

C'est à l'Institut encore, qu'avec sa bienveillante autorisation, et guidé par ses conseils éclairés, nous avons poursuivi nos recherches.

Nous tenons également à remercier M. le Professeur Nicolas, MM. Cade, Patel, Voron, Piéry, Gallavardin, Dumas, Devic, professeurs agrégés, médecins et chirurgien des Hôpitaux ; MM. les Chefs de Clinique, qui ont bien voulu nous accueillir dans leurs services, nous permettre de prélever du sang chez leurs malades, et surtout nous communiquer leurs observations cliniques.

C'est à ces Maîtres qu'e nous devons d'avoir pu réaliser ce modeste travail, qui ne veut avoir qu'une prétention, celle d'intéresser les chercheurs et de les pousser à enrichir de notions nouvelles l'histoire de cette réaction.

CHAPITRE PREMIER

Historique de la question.

C'est dans la séance de la Société de Biologie de Lyon du 15 novembre 1920, que MM. les Docteurs Gaté et Papacostas ont fait leur première communication : « Sur une nouvelle réaction des sérums syphilitiques : *Formol Gélification*. »

Nous reproduirons intégralement leur texte précis :

« Nous avons pour principe, au service des diagnostics de l'Institut Bactériologique, de conserver à la glacière d'un Wassermann à l'autre, le mélange de tous les sérums expérimentés nous ayant donné une réaction négative, et celui des sérums à Wassermann positif. Avec le sérum moyen négatif, nous dosons l'unité complémentaire à utiliser lors de la réaction suivante. Avec le mélange des sérums positifs, nous contrôlons ultérieurement le pouvoir de fixation de notre antigène.

« Or, au moment de l'explosion qui bouleversa une partie des sous-sols de l'Institut, y compris la glacière qui s'y trouvait, nous fûmes fort embarrassés

« pour conserver ces sérums témoins à réaction con-
« nue. Ayant eu alors l'idée d'empêcher leur contami-
« nation par l'adjonction de quelques gouttes de for-
« mol, nous fûmes très étonnés les jours suivants de
« constater que le mélange des sérums positifs s'était
« pris en masse, gélifié en quelque sorte, sous phéno-
« mène d'agglutination, de floculation ou de précipita-
« tion, au point qu'on pouvait retourner le tube sans
« que le sérum abandonnât le fond de celui-ci. Au
« contraire, le mélange des sérums à Wassermann
« négatif restait absolument fluide. Cette constatation,
« qui nous surprit, nous amena à étudier de plus près
« et sur une plus vaste échelle le phénomène. Fai-
« sant grâce à la Société de nos tâtonnements succes-
« sifs, nous allons exposer d'abord très brièvement la
« technique à laquelle nous nous sommes ralliés.
« Nous déposons à la pipette, dans le fond d'un tube
« à essai, 1 cc. de sérum très clair, nous ajoutons deux
« gouttes de formol du commerce, nous agitons pour
« assurer un mélange suffisant, puis après avoir bou-
« ché au coton, nous laissons à la température du
« laboratoire pendant un temps variant de 24 à 30
« heures. A ce moment, nous lisons la réaction. Nous
« insistons à dessein sur ces différents temps, sur
« les quantités de sérum et de formol à employer, sur
« le temps accordé pour la réaction, parce que les
« uns et les autres nous ont paru, après de multiples
« essais, réaliser les conditions « optima » de l'expé-
« rience. En tenant compte très exactement de tous
« les détails dont nous venons de souligner l'import-
« tance, on aura des réactions nettes, d'une lecture

« facile : réactions positives avec gélification du sé-
« rum devenu plus ou moins solide, tremblotant
« comme de la gelée, mais resté clair, réactions négati-
« ves avec sérum complètement fluide.

« Ayant expérimenté, suivant la technique que nous
« venons d'exposer, plus de 400 sérums à la fois par
« la réaction de Wassermann et par la formol-géli-
« fication, nous sommes arrivés aux conclusions sui-
« vantes :

« 1° L'inactivation préalable des sérums n'est pas
« nécessaire. La réaction se produit sur certains sé-
« rums inactivés ou non.

« 2° La réaction s'obtient aussi facilement avec des
« sérums de 48 heures et même de plusieurs jours
« qu'avec des sérums frais ; il est toutefois indispen-
« sable que les sérums expérimentés n'aient pas été
« contaminés.

« 3° Le séjour à l'étuve ne modifie pas la réaction.

« 4° En ce qui concerne le parallélisme entre la
« formol-réaction et le Wassermann, nous avons ob-
« servé les faits suivants : Un mélange de plusieurs
« sérums à Wassermann positif donne une formol-
« réaction positive dans 100 % des cas. Un mélange de
« plusieurs sérums à Wassermann négatif s'accom-
« pagne d'une réaction au formol négative dans 100 %
« des cas.

« Pour les sérums pris isolément et soumis aux deux
« réactions, nous trouvons entre celles-ci, soit pour
« les réactions positives, soit pour les réactions négati-

« tives, une concordance de 85 %. Les cas où fut rele-
« vée une discordance entre les deux modes d'investi-
« gation nous étaient inconnus cliniquement, si bien
« que, dans ces cas, nous n'avons nullement été auto-
« risés à conclure en faveur de l'une ou de l'autre
« réaction. Nous signalons toutefois que toute une
« série de sérums nous fut adressée de la Clinique de
« notre Maître, le Professeur Nicolas, avec un diag-
« nostic clinique ferme. Or, certains sérums de syphi-
« litiques sûrs à la période primaire nous donnèrent
« à la fois un BW et une formol-réaction négatifs, ce
« qui nous amène à relever ici encore la concordance
« très fréquente des deux réactions.

« En nous reportant à la revue critique très docu-
« mentée publiée par MM. Arloing et Langeron, sur la
« réaction de Wassermann, dans le *Journal de Méde-*
« *cine de Lyon* du 29 mai 1920, nous n'avons pas trou-
« vé mention d'une réaction semblable à celle que
« nous avons expérimentée. Nos recherches biblio-
« graphiques sur cette question sont restées égale-
« ment vaines.

« Cependant, M. Mac Donagh a publié, il y a quel-
« ques années, sous le nom de « gel test », une réac-
« tion basée sur la précipitation des sérums syphili-
« tiques par le sulfate de lanthane en milieu acide
« acétique glacial. Malgré le nom que cet auteur a
« donné à la méthode, nous ne voyons entre sa réac-
« tion, qui est une réaction de précipitation laissant
« se déposer un culot albumineux au fond du tube,
« et la nôtre, qui est à proprement parler une gélifi-

« cation, aucun point commun, sans parler de la diversité des réactifs employés.

« Nous n'avons nullement la prétention d'apporter
« ici un nouveau moyen de diagnostic sérologique
« de la syphilis. La réaction que nous venons d'exposer nous a simplement paru curieuse, en même
« temps qu'elle nous persuadait une fois de plus du
« caractère purement chimique ou physico-chimique
« de la réaction de Wassermann. Il est très vraisemblable que l'une et l'autre réactions ne font que
« mettre en évidence un état particulier des sérums
« syphilitiques ou la présence dans ceux-ci de substances à déterminer, peut-être des albumines,
« communes à tous les sérums, mais plus fréquentes
« et plus abondantes au cours de la syphilis. »

Par ce communiqué à la Société de Biologie, MM. Gaté et Papacostas, en apportant une technique simple et précise, et une statistique qui résume quelques mois d'expériences, ont éveillé la curiosité de praticiens et d'expérimentateurs.

A la séance de la Société de Biologie de Bordeaux du 1^{er} mars 1921, M. Pauzat donne le résultat de l'étude de 57 sérums. Parmi eux il existait 11 Wassermann positifs. Dans ces sérums positifs, il y a eu 8 formol-gélifications négatives et 3 positives. Dans 46 sérums à Wassermann négatifs, il existait 40 formol-réactions négatives et 6 positives. Les tubes fermés au bouchon paraffiné donnaient les mêmes résultats que les tubes bouchés au coton.

Plus heureux que M. Pauzat, M. J. Mackenzie publie,

le 11 juin, dans le *British Medical Journal*, les résultats comparatifs des deux réactions. Sur 23 examens, la concordance a toujours été absolue entre le Wassermann et la formol-gélification.

Ecker, dans le *Journal of infectious diseases* d'octobre 1921, donne une concordance moyenne de 69,60 % (sérum chauffés et non chauffés, bouchage au liège et au coton, lecture après 24 et 48 heures). Son expérimentation a porté sur 500 sérums.

Un peu plus tard, MM Gaté et Papacostas, qui ont continué à étudier la question, ont communiqué à la Société de Biologie de Lyon, le 7 novembre 1921 : « Quelques remarques concernant l'action du formol sur les sérums normaux et pathologiques. »

« Si, dans des tubes disposés en série et contenant
« tous 1 cc. de sérum, disent ces auteurs, on laisse
« tomber des quantités progressivement croissantes
« de formol, on assiste au développement des phéno-
« mènes suivants : la « formol-gélification », qui ne
« s'obtient qu'avec 3 gouttes de formol et après un
« temps moyen de 36 heures, n'est naturellement pas
« réalisée dans cette expérience. Par contre, avec une
« certaine quantité de formol, on aperçoit la produc-
« tion, dans le mélange resté limpide, de petits grains
« en suspension. Avec une quantité plus grande du
« réactif, le mélange vire au vert pâle et prend un
« aspect fluorescent. Une proportion plus grande de
« formol amène l'apparition de traînées opaques,
« d'un blanc laiteux, qui descendent comme un voile
« vers le fond du tube. Si, enfin, on augmente encore

« la dose de formol, on voit se former de très nom-
« breux coagula, ressemblant à des grumeaux de lait,
« qui flottent dans le liquide clair, constitué par le
« formol en excès, comme des villosités choriales
« dans l'eau. A ce moment, il semble bien qu'on soit
« arrivé au bout de la réaction et qu'un nouvel excès
« de formol ne puisse plus entraîner aucune modifi-
« cation.

« Cette réaction se produit avec tous les sérums
« normaux ou pathologiques, syphilitiques ou non.
« Elle traduit à n'en pas douter la précipitation des
« albumines du sérum par le formol qui, comme on
« le sait, coagule les albumines. Toutefois, fait
« curieux, si nous pratiquons cette réaction sur un
« sérum syphilitique, en nous arrêtant à la limite de
« sa phase terminale, c'est-à-dire au moment où appa-
« raissent les coagula blanchâtres, on peut voir, le
« lendemain, dans le tube conservé à la température
« du laboratoire, que le liquide surmontant les gru-
« meaux tombés au fond, s'est pris en masse, comme
« dans la « formol-gélification ». Ce dernier phéno-
« mène ne se produit pas toujours ; il est vraisemblable-
« ment conditionné par la finesse de la réaction
« initiale au formol, qui doit avoir été arrêtée à
« temps, de façon à respecter certaines albumines
« ultérieurement gélifiables. Il semble donc que le
« formol agisse sur le sérum humain pour en préci-
« piter les albumines, à la condition que le réactif
« soit utilisé en quantité suffisante. Cette réaction est
« banale, commune à tous les sérums, et se produit
« immédiatement. Par contre, le formol utilisé à la

« dose de 3 gouttes, amène en 36 heures environ la
« gélification des sérums syphilitiques à réaction de
« Wassermann positive, alors que, dans les mêmes
« conditions, il reste inactif vis-à-vis des sérums non
« syphilitiques à réaction de Wassermann négative.
« Cette dernière réaction, qui répond peut-être à la
« gélification lente de certaines albumines ou de cer-
« taines substances respectées ou non par la réaction
« au formol à doses massives, se produit lentement,
« reste particulière aux sérums syphilitiques. et ré-
« pond, au reste, non à une précipitation, mais à une
« gélification. »

Le 28 novembre 1921, à la même Société, MM. Gaté et Papacostas relatent leur expérimentation « sur les solutions colloïdales autres que les sérums humains ». Les sérums animaux de cobaye, de lapin, de cheval ; les métaux colloïdaux : colloïdase d'étain, or colloïdal ; les solutions de peptone traitées par le formol n'ont montré aucune modification de leur solution, à la dose de 2 et 3 gouttes et suivant la technique exposée dans la première communication (lecture après 36 ou 40 heures).

En outre, ils ont essayé de préciser par la filtration sous pression si dans le « gel » de la formo-gélification n'étaient pas captées les substances susceptibles de fixer le complément dans la réaction de Wassermann. MM. Gaté et Papacostas ont toujours constaté l'absence totale d'hémolyse ; l'action anti-hémolytique du formol et la combinaison stable de celui-ci dans les liquides filtrés. nécessiteraient des manipu-

lations susceptibles d'altérer le sérum, et de rendre le Wassermann ultérieurement impossible.

A la même époque, MM. Le Gall et Bonafous, dans le *Carnet Médical Français* de novembre 1921, relatent leur expérimentation personnelle portant sur 60 sérums de malades en traitement à l'hôpital de Diégo-Suarez. Dans chacun de ces cas, la formol-gélification s'est accordée avec le Bordet-Wassermann. Les états infectieux, paludisme, pneumonie, rougeole, varicelle ont donné, à ces auteurs, des formol-gélifications constamment négatives. Comme « il avait été signalé, « d'autre part, que le sang additionné d'un composé « arsenical organique, même à dose minime, devenait incoagulable in vitro, ou subissait un retard « très marqué dans sa coagulation », ils ont soumis leurs malades à des injections de cacodylate de soude. « La réaction, disent-ils, n'a jamais été en défaut. »

Armangué y Gonzalès publient, dans la *Revue Espagnole de Médecine et Chirurgie* de décembre 1921, leurs résultats.

Sur 41 sérums à Wassermann positifs, ils ont eu : 11 formol-gélifications positives, 4 douteuses, 26 négatives ;

Sur 6 sérums à Wassermann douteux : 1 formol-gélification positive, 1 douteuse, 4 négatives ;

Sur 127 sérums à Wassermann négatifs : 5 formol-gélifications positives, 1 douteuse, 121 négatives.

Ils signalent 67 % de formol-gélifications positives dans les tumeurs malignes.

En diluant le sérum avec de l'eau, dans la proportion de 1/6, 1/5, ils ont obtenu des réactions douteu-

ses, à une dilution plus grande des réactions négatives.

Ils concluent que la formol-gélification est produite, non par une substance spécifique, mais par l'augmentation d'une substance normale contenue dans le sérum, probablement l'albumine et plus spécialement la « globuline ».

En janvier 1922, M. Nicolas, d'Alfort, fait à la Société de Biologie une communication « sur la gélification des sérums par l'aldéhyde formique », dans laquelle il déclare avoir observé l'action gélifiante du formol sur les sérums normaux du cheval et du bœuf. Il insiste particulièrement sur le chauffage et signale l'action de la chaleur comme accélérant la gélification. Dans une autre communication avec M. Panisset, le 14 janvier 1922, il étudie l'action du formol sur les propriétés du sérum hémolytique.

En février, Attilio Versari publie dans la *Riforma Medica*, les résultats de 132 examens, ainsi répartis :

1° Syphilis secondaires en évolution : 50 cas. Wassermanns positifs : 48, soit 96 % ; formol-gélifications positives : 36 cas, soit 72 % ;

2° Syphilis tardive avec accidents : 30 cas. Wassermann positifs : 33 % ; formol-gélifications positives : 43 % ;

3° Individus sains : 22 cas. Wassermann négatifs : 100 % ; formol-gélifications négatives : 100 % ;

4° Syphilis latente : 30 cas. Wassermann positifs : 20 % ; formol-gélifications positives : 23, 33 %.

Shekter, dans les *Archives médico-chirurgicales de Province*, donne des résultats concordants avec le Wassermann dans une série de cas cliniques dont il ne donne pas la statistique.

De Graeve, dans une note à la *Société Belge de Dermatologie et Syphiligraphie* (séance du 12 février 1922), conclut à la non spécificité de la formol-gélification.

Le 4 mars, Nicolau de Bettencourt rapporte une statistique de 220 cas dont 150 (soit 71 %) concordent avec la réaction de Bordet-Wassermann.

Au mois d'avril 1922, M. Bouttiau, de Verviers, donne les résultats de l'étude d'une première série de 1.000 sérums se rapportant à des sujets syphilitiques ou non ; ce travail important est complété par un long article dans les « *Annales des Maladies vénériennes* » de juin 1922. Nous analyserons ce dernier qui comporte le résultat des 1.500 analyses faites par cet auteur.

Rurke, avec une technique modifiée (pas de bouchage, séjour à l'étuve à 37°, lecture après 24 ou 72 heures), obtient une concordance de 91 à 98 formol-gélifications négatives pour 100 réactions de Wassermann négatives, et de 12 à 70 formol-gélifications positives pour 100 Wassermann positifs.

Dans *La Clinique*, dans le *Carnet Médical Français* du mois d'avril 1922, la technique de la formol-gélification est longuement exposée par MM. Gaté et Papacostas.

MM. Bessemans et Van Boekel, à la *Société Belge de Biologie* (séance du 29 avril 1922), ont fait

une communication sur « Une modification expérimentale du pouvoir formol-gélifiant des sérums ». Cette modification porte essentiellement sur le chauffage qui, d'après ces auteurs, accélère la réaction. Cette accélération est surtout très marquée lorsqu'on chauffe les sérums pendant plusieurs heures à une température de plus de 56°. La gélification, dans ce cas, est fréquemment avancée de plusieurs jours, se produit parfois instantanément ou apparaît même dans des sérums qui, non chauffés, ne présentaient aucun pouvoir formol-gélifiant.

Le sérum de cobaye, négatif après 3 mois lorsqu'il n'est pas chauffé, gélifie en 5 minutes lorsqu'il a été chauffé préalablement à 58° pendant 9 heures.

Les sérums de lapin et de cheval gélifient rapidement dans des conditions analogues.

Des sérums humains, négatifs après 3 mois, ont été positifs après le même laps de temps lorsqu'on leur a fait subir un chauffage de 30 minutes à 56° ; ils ont gélifié le troisième jour, lorsqu'un chauffage de 7 heures à 58° a été pratiqué.

Les sérums syphilitiques répondent de la même façon à l'influence du chauffage. Mais, alors que la formol-gélification est plus rapide lorsqu'on chauffe le sérum, le Wassermann subit un affaiblissement très marqué. « Cette modification divergente, réalisée sous « l'influence d'un même traitement physique (chauf-
« fage prolongé et élevé), dit M. Bessemans, ne plaide-
« t-elle pas en faveur de la nature différente du fac-
« teur causal de la formol-gélification et de ceux des

« réactions de déviation du complément, qu'on envisage ces facteurs comme de véritables substances ou comme des états colloïdaux particuliers. »

Dans une autre note, à la même séance, MM. Bessemans et Leynen font une étude de la formol-gélifications dans quelques sérums animaux. A la dose de 1, 2, 4 gouttes, disent ces auteurs, la gélification se produit à la longue, et il existe pour chaque espèce un nombre de gouttes optimum, nombre qui semble grandir en même temps que le pouvoir gélifiant.

La gélification apparaît plus ou moins tôt suivant l'espèce ; le nombre de réactions positives croît avec le temps ; les sérums chauffés gélifient plus rapidement que les sérums non chauffés. La fréquence de la gélification est plus grande dans les sérums d'animaux malades ou injectés d'antigènes cellulaires (chevaux dourinés) que dans les sérums d'animaux sains.

A l'Institut de Biologie de l'Afrique Occidentale Française, MM. Léger et Huchard ont expérimenté la réaction dans des sérums appartenant à des individus de races différentes. Leur étude a porté sur 121 cas ; ils accusent une concordance avec le Wassermann dans 47 % des cas seulement.

M. Bessemans, de Bruxelles, à la séance de la *Société Belge de Biologie* du 27 mai 1922, présente une statistique de 295 sérums humains, dont l'histoire clinique est connue. Sa communication est, dans ses grandes lignes, analogue aux « Observations expérimentales et cliniques » sur « la formol-gélification des sérums » qu'il a présentées avec M. Licoppe au Con-

grès de Dermatologie et Syphiligraphie de 1922.

Nous croyons utile de rapporter intégralement le texte de ces auteurs :

« Nous avons eu l'occasion, disent-ils, de soumettre
« simultanément à la réaction de Gaté-Papacostas et
« à la réaction de Wassermann 295 sérums humains
« dont l'histoire clinique nous était connue en détail.

« Pour le Wassermann, nous avons utilisé chaque
« fois trois antigènes (Bordet, Noguchi et Wasser-
« mann ou Vernes) à la dose de 8 à 10 unités anti-
« géniques, le système hémolytique étant représenté
« par des globules de moutons et de la sensibilatrice
« de lapin-anti. Nos doses sériques ont été de 0,4, 0,3
« et 0,1 cc., et nous avons considéré le résultat comme
« positif quand au moins deux de nos antigènes don-
« naient absence complète d'hémolyse avec une de
« nos doses sériques, bien entendu les doubles doses
« correspondantes d'antigène et de sérum n'étant
« nullement anticomplémentaires.

« Pour la formol-gélification, nous avons scrupuleu-
« sement suivi la technique des inventeurs : addition
« de 2 gouttes de formol du commerce (non polymé-
« risé et titrant 36,58 % d'aldéhyde formique) à 1 cc.
« de sérum frais et non chauffé, mélange soigneux,
« bouchage au liège, abandon à la température du
« laboratoire et lecture après 24 à 48 heures, la réac-
« tion étant considérée comme positive quand la
« masse primitivement liquide avait pris l'aspect
« d'une gelée tremblotante. Nous avons cependant cru
« intéressant de continuer à surveiller nos sérums

« formolés, et nous avons régulièrement annoté leur
« état après plusieurs jours et plusieurs semaines.

« Cliniquement, nos sérums se subdivisent en 107
« non syphilitiques et 188 syphilitiques. Les premiers
« proviennent en partie de sujets absolument bien
« portants (37 cas) et en partie de malades atteints de
« différentes affections (70 cas). Les autres compren-
« nent 43 syphilitiques non traités et 145 syphilitiques
« traités ; chacun de ces deux groupes de spécifiques
« a été classé, suivant la période évolutive du mal, en
« primaires, secondaires, à lésions et sans lésions
« décelables, tertiaires, à lésions et sans lésions déce-
« lables, quaternaires.

« Nous apportons au Congrès et nous publierons
« ailleurs tous les détails de nos observations. Nous
« résumons ci-après les principales de nos conclu-
« sions, dont quelques-unes d'ailleurs ont déjà été
« formulées par l'un de nous :

« 1° Le nombre des formol-gélifications positives
« croît proportionnellement avec le temps écoulé,
« quelle que soit la catégorie de sérums sur laquelle
« on l'expérimente. Il y a donc nécessité d'adopter,
« dans les discussions, un moment de lecture bien
« établi.

« 2° La concordance des résultats de la formol-géli-
« fication et du Wassermann est essentiellement rela-
« tive et dépend :

« a) du rapport entre les nombres de Wassermann
« positifs et négatifs considérés ;

« b) de la présence, chez les sujets ayant fourni les
« sérums, d'une autre maladie que la syphilis ;

« c) du stade la syphilis, de son traitement et de sa
« symptomatologie ;

« d) de tous les détails de la technique suivie et
« pour le Wassermann et pour la formol-gélification.

« 3° En pratique, cette concordance entre les résul-
« tats des deux réactions est défectueuse, car, dans
« nos conditions d'expérience comme dans les moda-
« lités de ces dernières, les écarts entre les résultats
« des deux réactions sont considérables.

« 4° Toujours dans nos conditions d'expérience, la
« formol-gélification est beaucoup plus souvent posi-
« tive chez les syphilitiques non traités que chez les
« traités. Fréquemment elle apparaît plus tardive-
« ment et disparaît plus précocement que le Wasser-
« mann. Elle semble d'ailleurs évoluer parallèlement
« avec l'infection syphilitique ; pour les cas traités,
« par exemple, la présence de lésions fait sensible-
« ment accroître son pourcentage.

« 5° Les faits signalés au 4° sont de nature à induire
« en erreur au sujet de la spécificité de la formol-
« gélification. Seulement, nos observations prouvent
« que la formol-gélification est positive en pourcen-
« tage analogue chez les non syphilitiques et chez les
« syphilitiques, en particulier que les sujets bien por-
« tants et les syphilitiques à Wassermann négatifs
« d'une part, de même les malades non syphilitiques
« et les syphilitiques non traités ou à Wassermann

« positif d'autre part, présentent des pourcentages de
« formol-gélifications positives qui n'offrent que de
« faibles écarts. La formol-gélification est donc dé-
« pourvue de toute spécificité vis-à-vis des sérums
« syphilitiques. (Comptes rendus de la *Société Belge*
« *de Biologie*, séance du 27 mai 1922.)

« 6° Chez l'homme, comme chez beaucoup d'ani-
« maux, qu'il y ait syphilis ou non, la formol-gélifi-
« cation est beaucoup plus souvent positive chez les
« sujets atteints de diverses affections non syphiliti-
« ques que chez les non atteints. La formol-gélifica-
« tion ne s'est révélée spécifique d'aucune maladie
« clinique déterminée. Elle semble être avant tout
« fonction d'un état pathologique général. »

« N. B. — Nous avons notamment utilisé, pour di-
« verses catégories de sérums, une technique qui aug-
« mente considérablement le nombre des formol-géli-
« fications positives : bouchage au coton ou absence
« de tout bouchage, et séjour à 37°. Or, les concor-
« dances entre les gélifications et le Wassermann
« restèrent tout aussi défectueuses.

« Ceci est d'ailleurs confirmé par le fait de la pré-
« sence de formol-gélifications positives chez beau-
« coup de sérums animaux. (Comptes rendus de la
« *Société Belge de Biologie*, séance du 27 mai 1922.) »

Nous devons maintenant rendre hommage au tra-
vail important de M. Bouttiau, qui comporte l'étude
de 1.500 réactions longuement suivies. Ce chiffre im-

posant mérite d'attirer toute notre attention ; il représente une expérience clinique de plusieurs mois dans un dispensaire. Dans chaque cas, la réaction de Wassermann a été pratiquée.

M. Bouttiau insiste d'abord sur deux points :

« 1° La gélification, dit-il, est toujours plus rapide
« dans le sérum du sang extrait par ventouse que
« dans le sérum du sang extrait directement d'une
« veine par ponction ;

« 2° Elle existe nettement dans la sérosité du vésiculaire ; nous en avons déduit que la réaction est
« due à une substance x nouvelle ayant son origine
« dans la glande lymphatique cutanée de Ranvier
« (sécrétion interne) et qu'elle passe secondairement
« dans le sang où elle est diluée...

« Le temps nécessaire à la gélification est proportionnel à la dose de substance formol-gélifiante », c'est-à-dire qu'un sérum qui gélifie en 1/4 d'heure, dilué à l'aide d'un sérum ne gélifiant pas, met d'autant plus de temps à gélifier qu'il est davantage dilué.

Pour déclarer que le sérum d'un individu ne gélifie pas, il faut traiter à la fois « son sérum veine et
« son sérum ventouse par 2, 3, 4 gouttes de formol
« et attendre au moins un mois. »

M. Bouttiau compare ensuite les résultats du Wassermann et de la formol-gélification. Dans sa pratique personnelle, sur plusieurs centaines d'observations, il obtient un chiffre de concordances voisin de 100 %. Dans deux cas seulement où la syphilis était certaine

et le Wassermann très positif, la formol-gélification a été négative.

Par contre, dans de nombreux cas où la syphilis était manifeste et le Wassermann négatif, la formol-gélification était très positive (glaucome 1 cas, aortite 2 cas, angine de poitrine 3 cas, épilepsie tardive 3 cas, tabès 1 cas, 2 enfants macérés, 2 fausses-couches, etc., etc...).

L'auteur conclut à la spécificité de la réaction, et il cite des faits probants : dans deux cas chez des sujets indemnes de syphilis et possédant une formol-gélification négative à ce moment, l'apparition d'accidents syphilitiques a provoqué la positivité de la réaction. D'autre part, et dans deux autres cas, la gélification, faible au début de la syphilis, est devenu très intense et rapide dans des réactions pratiquées quelques semaines plus tard.

Ces faits tendraient donc à faire admettre la spécificité de la réaction de Gaté-Papacostas dans la syphilis. Mais la disparition de la gélification dans les sérums de malades en traitement est bien plus probante et M. Bouttiau qui a examiné le sang de ses patients au début et à la fin du traitement antisiphilitique, a constaté la diminution de positivité de cure en cure, et la disparition complète après plusieurs séries. « La gélification au début très rapide, demandant quelques heures, nécessite plusieurs semaines ultérieurement.

La disparition du Wassermann est plus rapide que la disparition de la formol-gélification et M. Bouttiau conclut de la façon suivante : « En raison :

« 1° De la concordance des W. positifs et des formol-gélifications positives, concordance voisine de 100 p. 100, retrouvée à ce jour par plusieurs auteurs ;

« 2° De l'absence de gélification avant la syphilis, de sa présence plus tard au cours de la syphilis dans deux cas ;

« 3° De la présence d'une gélification faible au début d'une syphilis et plus intense ultérieurement ;

« 4° De la réapparition d'une formol-gélification plus intense après un repos prolongé sans traitement ;

« 5° De la disparition de la formol-gélification en série chez tous les malades en traitement ;

« Nous concluons que la réaction est nettement spécifique. La méthode de traitement doit nécessairement se modifier. On doit poursuivre la cure non pas en tenant compte du Bordet-Wassermann qui est depuis longtemps jugé comme insuffisant, mais jusqu'à formol-gélification négative. »

Très près de nous, à la *Société de Biologie de Paris*, le 17 juin 1922, M. Combiesco apporte une petite statistique, qui n'est pas pour cela moins éloquente. Il a étudié particulièrement la gélification des sérums de scarlatineux et d'érysipélateux. Dans 15 scarlatines, il a trouvé 3 formol-gélifications positives. Parmi celles-ci une concordait avec un Wassermann positif chez un sujet ayant présenté autrefois des symptômes

classiques de syphilis; dans les deux autres cas à formol-gélification positive, on ne relevait aucun antécédent syphilitique. Dans 10 érysipèles, le Wassermann a toujours été négatif alors que la gélification a été positive 7 fois.

Nous nous excusons d'avoir fait un historique de la question un peu étendu; il pourra permettre, dans une certaine mesure, à ceux qui nous liront de se passer d'une bibliographie difficile à se procurer.

D'autre part, il n'était pas inutile d'énumérer les opinions des auteurs et de donner les chiffres plus ou moins importants de leurs statistiques.

D'après les idées qu'ils ont exprimées, il est facile de se rendre compte que, d'une part, les uns considèrent la réaction comme particulière aux sérums syphilitiques, notamment MM. Gaté et Papacostas, dans leur première communication, d'autres comme spécifique de cette affection, parmi ceux-ci MM. Sheckter, Le Gall et Bonafous, et surtout M. Bouttiau. D'autres auteurs, enfin, trouvent une concordance plus faible avec la réaction de Bordet-Wassermann et nient à la formol-gélification toute spécificité.

Notre travail a été conçu d'abord et surtout comme une étude clinique et ce sera, sans doute, dans ce sens qu'il faudra chercher la directive des travaux ultérieurs. De l'étude totale des cas considérés par les différents auteurs, nous ne chercherons pas à établir une moyenne de concordance entre la formol-gélification et le Wassermann, ces deux réactions ayant été

effectuées suivant des techniques très différentes. Les cas pathologiques que nous envisageons jetteront sur la question beaucoup plus de clarté que les plus belles statistiques.

CHAPITRE II

Etude de la technique de la réaction

Nous avons délibérément éliminé de notre travail l'étude des sérums animaux. De même nous n'avons pas eu l'occasion d'examiner le sérum du sang obtenu par l'application de ventouses sacrifiées, où la sérosité de vésicatoires comme l'a fait M. Bouttiau. Tout en reconnaissant l'intérêt de cette expérimentation et des résultats obtenus, l'on est obligé d'admettre que c'est un procédé peu pratique, et que, sauf nécessité thérapeutique, les malades se prêtent d'ordinaire assez mal à ces manœuvres.

Notre étude toute entière a donc été faite sur des sérums obtenus par décantation du sang de ponction veineuse, chez quelques individus normaux et chez de nombreux malades atteints d'affections les plus diverses, dermatoses, syphilis, tuberculose, néoplasmes, infections aiguës ou chroniques.

Nous avons ainsi expérimenté depuis sept mois sur 336 sérums de malades dont le diagnostic clinique nous était connu. Le chiffre des réactions que nous

avons pratiquées s'élève à plus de 2.000, en comptant les chauffages à des températures différentes, le nombre de gouttes de formol variable ajouté à nos sérums.

Le formol que nous avons employé est le formol du commerce, titrant entre 33 et 38 % d'aldéhyde formique, n'ayant pas subi de polymérisation. La question du titre du formol est très importante et avec deux formols de concentration différente, MM. Gaté et Papacostas avaient déjà signalé des résultats discordants. Nous avons pris autant que possible un formol se rapprochant du taux normal, dit du commerce, à 40 p. 100.

Nous nous sommes servi d'un compte-gouttes normal.

MM. Gaté et Papacostas ont, dès le début, attiré notre attention sur le nombre de gouttes de formol nécessaires pour obtenir une réaction positive. Eux-mêmes utilisaient deux et trois gouttes par centimètre cube. Dans des tubes contenant respectivement 1 cc. de sérum, nous avons ajouté un nombre de gouttes de formol variant entre 1 et 30 gouttes.

Nous avons observé, qu'il existe une quantité minima nécessaire et le plus souvent suffisante pour obtenir la gélification : cette quantité est de deux gouttes. En effet, avec les mêmes sérums, et dans 80 % des cas, à 1 goutte la réaction est négative, alors qu'à 2 gouttes elle est nettement positive.

Il existe une quantité maxima, qui empêche ou retarde la gélification. A notre avis, dans la pratique, il

ne faut pas dépasser cinq gouttes par centimètre cube. Nous avons eu des sérums donnant une formol-gélification très positive à 2 et 3 gouttes, et négative à partir de 6 gouttes, toutes conditions égales d'ailleurs; c'est là un fait très fréquent. De plus, comme MM. Gaté et Papacostas l'ont signalé, il se produit, à partir d'une certaine quantité de formol, des phénomènes de précipitation, des albumines contenues dans les sérums. C'est pourquoi, dans nos dernières expériences, nous utilisons, nous rapprochant en cela des idées de M. Bouttiau, quatre tubes de 1 cc. de sérum contenant chacun respectivement 2, 3, 4 et 5 gouttes de formol.

L'addition d'un certain nombre de gouttes de formol le lendemain du début de la réaction n'a aucune influence sur les sérums déjà positifs. Par contre, les sérums négatifs ne gélifient pas plus vite par cette addition. Lorsque la dose de cinq gouttes est dépassée, la gélification se fait attendre plus longtemps ou bien n'apparaît plus.

Certains auteurs ont pensé que le chauffage des sérums en expérimentation ne modifie pas la réaction dans ses résultats et la retarderait même. Par contre, M. Nicolas signale l'action favorisante de la chaleur sur la gélification. Dans tous les cas où nous avons établi une comparaison en utilisant le même sérum, chauffé et non chauffé, nous avons observé les faits suivants :

A l'étuve, à 50° et 55°, les gélifications sont rapides (quelques heures), et très nombreuses dans les

affections les plus variées, dans des cas où la gélification ne se produirait pas, même après quinze jours, à la température du laboratoire.

A 37°, nous avons constaté très souvent que des gélifications très nettes se produisaient après 24 heures, devançant la positivité des réactions effectuées à la température du laboratoire de 24 ou 48 heures.

Cette constatation a été exprimée par M. Bessemans dans son compte rendu au Congrès de Dermatologie, et comme lui, nous pensons qu'il n'y a pas intérêt à chauffer les sérums ; d'une part on n'obtient pas de concordances plus grandes avec la réaction de Wassermann ; d'autre part, comme la formol-gélification devrait, si possible, conserver une technique simple à la portée du praticien, c'est la compliquer que de conseiller le chauffage à l'étuve, lorsque celui-ci ne paraît pas indispensable.

En définitive, nous conservons la technique initiale de MM. Gaté et Papacostas, pour ce qui concerne la température à adopter. Nous pensons avec ces auteurs, qu'en raison de sa simplicité, on doit adopter la température du laboratoire. Une température de 18 à 20° semble réaliser des conditions très favorables ; mais nous devons dire qu'à la température de la glacière, la gélification des sérums se produit à peu près dans les mêmes proportions qu'à la température du laboratoire ; cependant, on observe un retard marqué sur certaines réactions dans 15 % des cas environ.

Dans son communiqué au Congrès de Dermatologie, M. Bessemans dit que « le nombre des formol-

gélifications positives croît proportionnellement avec le temps écoulé, quelle que soit la catégorie des sérums sur laquelle on l'expérimente. Il y a donc, dit-il, nécessité d'adopter dans les discussions un moment de lecture bien établi ».

Nous partageons encore les vues de M. Bessemans sur ce point, et, nous plaçant une fois de plus au point de vue pratique surtout, nous dirons qu'une réaction n'est utile qu'autant qu'elle donne des résultats rapides, permettant une intervention thérapeutique dans le plus bref délai. Sur nos 336 sérums, environ 10 % seulement sont restés liquides plus de vingt jours. A peu près chaque jour, nous avons remarqué dans nos séries de tubes, la positivité de réactions qui la veille étaient négatives. C'est pourquoi, maintenant édifiés sur ce point, dans nos réactions nouvelles, nous ne tenons plus compte des réactions positives après le troisième jour. Dès ce moment, on obtient, en effet, les résultats les plus discordants.

L'ancienneté des sérums est aussi à considérer. Nous avons eu au moins deux séries de sérums de tuberculeux datant de plus de huit jours(sérums dont nous n'avons pas tenu compte dans notre statistique) qui ont gélifié très rapidement, en 24 heures, à la température du laboratoire. Nous supposons qu'il s'est produit chez ceux-ci une concentration qui a facilité la réaction.

Enfin (et ceci présente un intérêt pratique), comme l'a déjà signalé M. Bouttiau, il n'est pas nécessaire que le sérum soit clair; nous avons obtenu des réactions

très positives et dans les mêmes délais avec les mêmes sérums, troubles, hémolysés, ou contenant des pigments biliaires.

Il est préférable de boucher les tubes en expérimentation au bouchon de liège, comme l'ont signalé MM. Gaté et Papacostas, pour éviter l'évaporation et par conséquent la concentration des sérums.

En résumé, la technique qui nous donnait les résultats les plus certains, à laquelle nous nous étions rallié, et qui est celle que nous proposons, est la suivante :

Sérum, de préférence clair et datant de trois jours au maximum, obtenu par décantation du sang de ponction veineuse.

Quatre tubes à essai contenant chacun 1 cc. dudit sérum.

Dans le tube n° 1: 2 gouttes formol commerce à 40 %

— n° 2: 3 — — — —

— n° 3: 4 — — — —

— n° 4: 5 — — — —

Bouchage au liège.

Température du laboratoire.

Lectures successives après 24 heures, deux jours, trois jours.

Ne tenir compte, comme très positives, que des gélifications avec adhérence nette au fond du tube.

C'est d'après cette technique que nous allons exposer les résultats que nous avons obtenus.

CHAPITRE III

Résultats de nos recherches personnelles sur la Formol-Gélification.

Il était d'une importance capitale, avant de permettre à une réaction, intéressant plus particulièrement le diagnostic de la syphilis, de se vulgariser dans le domaine médical, d'examiner si dans les affections autres que la vérole cette réaction était toujours négative. C'est ce que très peu d'auteurs ont fait jusqu'ici, ou du moins, s'ils l'ont fait, ils n'ont pas cherché à préciser dans quelles affections la formol-gélification était plus particulièrement positive.

Pour donner à ceux qui nous liront une opinion sur la valeur de la formol-gélification, nous ne prendrons pas comme base de comparaison la réaction de Bordet Wassermann, ainsi qu'on l'a pour ainsi dire toujours fait jusqu'ici. Il semble à priori peu logique de vouloir porter un jugement certain ou même relatif concernant une réaction, en la comparant à une autre réaction sérologique qui a fait elle-même l'objet de sérieuses critiques, de la part des syphiligraphes les plus

éminents. Ce serait un fondement bien instable, c'est pourquoi nous avons considéré des cas cliniques. C'est à la lumière de ceux que nous allons exposer que la valeur de la réaction de Gaté-Papacostas sortira sans doute amoindrie par certains côtés, augmentée, peut-être, au point de vue de sa portée future en pathologie générale.

1° *Syphilis*. — Un peu séduit, en tout cas très attiré, par la fréquence de la positivité de la formol-gélification dans la syphilis, nous avons étudié la réaction aux différentes périodes de cette maladie, dans les syphilis traitées, dans les accidents de syphilis nerveuse ou viscérale, dans l'hérédo-syphilis.

Dans la *syphilis primaire*, sur douze cas examinés, nous avons eu six formol-gélifications positives et six négatives. D'après notre observation on constaterait plus particulièrement les réactions positives chez les individus porteurs d'un accident datant de plus d'un mois. La formol-gélification apparaîtrait vers le quarantième jour; dans un seul de notre cas la réaction est négative chez un sujet présentant un accident primitif datant de quarante-cinq jours.

Dans la *syphilis secondaire*, quarante-sept sérums ont été examinés; trente-six se sont montrés très positifs, un a gélifié après quatre-vingt-seize heures; un autre a été positif après quarante-huit heures de séjour à l'étuve à 37°. Neuf sérums sont restés complètement négatifs; parmi ces neuf malades, sept syphilis non traitées, évidentes cliniquement, un ma-

lade ayant reçu deux injections de novarsénozenzol ; le neuvième présentait un Wassermann très positif et des accidents secondaires. La concordance a donc été moins nette que dans la statistique de M. Bouttiau, et nous avons seulement environ 75 % de formol-réactions concordant avec la clinique ; avouons qu'il est encore préférable de s'en rapporter à cette dernière.

Dans la *syphilis tertiaire*, sur seize cas, onze se sont montrés positifs, cinq négatifs ; parmi ces derniers, quatre avaient des accidents typiques en évolution.

Dans les *syphilis traitées*, aux diverses périodes, le traitement semble négativer rapidement la réaction. Sur 31 malades syphilitiques anciens ou récents, mais venant de présenter des accidents et ayant reçu de 1 à 6 injections et plus de novarsénobenzol, nous avons eu 24 réactions négatives et 7 positives. Parmi ces 7 malades, les uns sont presque au début du traitement, la plupart sont à la fin.

Dans des *accidents de syphilis nerveuse et viscérale* et parmi ceux-ci : dans le *tabès*, sur 4 malades nous avons eu 4 résultats négatifs ; dans l'*hémiplegie*, sur cinq malades, 2 cas négatifs chez des malades ayant eu une syphilis bien traitée, 2 cas positifs, 1 cas douteux ; dans 3 *aortites spécifiques* en cours de traitement, nous avons eu 3 résultats négatifs.

Dans la *syphilis héréditaire*, dans 3 cas typiques, la formol-gélification s'est montrée positive.

De cette étude, portant sur 121 cas de syphilis traités ou non traités mais cliniquement évidents, il se

dégage que la positivité de la réaction de Gaté-Papacostas présente une concordance très relative et ne peut permettre soit d'affirmer un diagnostic dans les cas un peu atypiques, soit de le corroborer dans les cas normaux. Par contre la concordance de la gélification des sérums syphilitiques, dans une proportion importante, l'absence de gélification après ou pendant le traitement, posent le problème de savoir quelles sont les substances, qui, présentes dans le sérum à un certain moment de la période évolutive de la syphilis, disparaissent au cours de la thérapeutique spécifique. La chimie médicale pourra-t-elle élucider cette question ?

2° Blennorragie et complications blennorragiques

En même temps que la syphilis, nous avons étudié la gonococcie et ses complications. Ici, nous avons été frappés par les résultats. Notre investigation a porté sur quinze cas. Dans trois cas d'arthrite blennorragique, dans un cas de métrite gonococcique ancienne, dans deux cas d'orché-épididymite et un cas de blennorragie simple, la formol-gélification s'est montrée positive, soit sept cas sur quinze. Les huit réactions négatives concernent toutes des sujets atteints de blennorragie aiguë ; il est assez frappant par conséquent, de constater la positivité de la réaction de préférence dans les formes compliquées ou anciennes de la gonococcie.

3° Tuberculose pulmonaire

Depuis longtemps, nous pensions à l'étude des sérums de tuberculeux ; c'est depuis peu de temps que nous l'avons commencée, et nous regrettons, en raison de la fréquence de la gélification chez ces malades, de n'avoir pu faire porter notre travail sur un nombre plus important de cas ; nous regrettons aussi de n'avoir pu suivre nos sujets par des réactions en série. Les 46 malades chez lesquels la gélification a été recherchée étaient des tuberculeux présentant tous le signe de certitude qui est fourni par la présence de bacilles de Koch dans les crachats.

Nous avons obtenu 31 réactions positives très nettement et très rapidement. Parmi les quinze cas négatifs, nous notons un cas de bacilliose au début, un cas de cachexie, une pneumonie caséeuse. Parmi les réactions positives, dans deux cas les malades avaient présenté autrefois des accidents de syphilis acquise.

La concordance d'environ 67 % de gélifications positives chez les tuberculeux pulmonaires est un chiffre frappant, et les auteurs qui auraient une tendance à considérer la formol-gélification comme spécifique de la syphilis sont obligés de s'incliner devant cette proportion importante.

4° Tuberculoses ostéo-articulaires, ganglionnaires et péritonéales.

Dans ces affections, la positivité de la réaction est encore plus évidente. Dans treize cas envisagés, nous

avons obtenu douze réactions très positives, en général après 24 heures. Dans le seul cas qui est resté négatif, il s'agissait d'une ostéo-arthrite ancienne du genou avec ankylose. Dans ce cas, la réaction s'est d'ailleurs montrée positive au quatrième jour, mais d'après la technique que nous avons adoptée, nous ne devons pas en tenir compte. Dans ces tuberculoses torpides, la formol-gélification est donc très fréquente (92,5 % d'après les cas que nous avons étudiés); elle mérite d'être recherchée sur une plus grande échelle dans les services spéciaux où sont groupés ces malades.

5° *Pleurésies aiguës*

La pleurésie étant à l'heure actuelle considérée généralement comme d'origine tuberculeuse, il était intéressant de soumettre le sérum des malades atteints de cette affection à l'épreuve de la formol-réaction.

Sur dix cas étudiés, nous avons eu huit réactions négatives et deux positives. Dans les deux cas positifs, il s'agissait, dans un cas, d'un sujet présentant un épanchement à prédominance lymphocytaire, une température oscillant entre 37° et 37°9, et quelques râles après la toux au sommet droit. Chez le deuxième malade, il existait en même temps qu'un épanchement du même type des lésions fibreuses anciennes d'un sommet.

Les sujets dont le sérum a donné des réactions négatives présentaient des épanchements analogues comme formule cytologique ; ils ne présentaient encore aucun signe clinique de tuberculose pulmonaire.

6° *Lupus et tuberculoses cutanées*

Chez dix malades atteints de lupus, neuf fois la gélification ne s'est pas produite, une fois elle a été positive après 48 heures.

Chez un sujet atteint de tuberculose veruqueuse et indemne de syphilis, la formol-réaction s'est montrée très positive.

7° *Dermatoses diverses*

Ici la proportion des réactions négatives s'accroît d'une façon sensible. Sur vingt-neuf eczémas ou dermatoses diverses (sycosis, prurits, impétigo, pityriasis, etc.) vingt-sept fois la gélification ne s'est pas produite. Dans les deux cas positifs, il s'agissait d'une part d'une malade présentant des papillomes, dans l'autre cas un eczéma diathésique.

8° *Psoriasis*

Dans le psoriasis, la concordance est la même. Sur dix malades examinés, neuf présentaient une réaction négative, un seul une réaction positive — encore ce dernier pourrait-il être assimilé aux cas de tuberculose, car il était porteur de fistules cervicales d'origine bacillaire.

9° *Ulcères variqueux*

Notre statistique atteint quatorze cas, dont la majorité nous ont été adressés par notre ami M. le Docteur Lebeuf. Onze se sont montrés négatifs, trois ont pré-

senté une formol-gélification positive. Tous ces sujets étaient indemnes de syphilis autant qu'on peut l'affirmer cliniquement.

10° *Néoplasmes*

Ici nous regrettons de ne pouvoir apporter une statistique imposante, mais, en somme, elle est presque suffisante pour montrer que le pourcentage obtenu n'est pas le même que celui qui a été obtenu par certains auteurs.

Sur quinze malades, treize ont présenté une réaction négative ; par contre, le sérum de deux néoplasiques présentant des localisations très différentes de leur mal (foie, face), a donné une formol-gélification rapidement positive.

11° *Infections aiguës*

Notre étude a porté dans ces maladies sur vingt sérums dont une douzaine proviennent du service de M. le Docteur Dumas. Ils appartenaient à des malades atteints de fièvre typhoïde, cliniquement certaine ou à des érysipelateux de la face.

Chez ces derniers, sur quatre sérums examinés, trois étaient positifs le troisième jour. Par contre, chez douze typhiques, nous n'avons obtenu de gélification qu'une seule fois. Dans trois cas de pneumonie et dans un cas de méningo-typhus, la réaction s'est montrée négative.

12° *Maladies diverses*

Dans des affections diverses : métrites non gonococciques, chancre mou, ulcérations génitales, gale, diabète, cirrhose atrophique, la formol-gélification a donné des résultats différents, mais le plus souvent négatifs, en particulier dans quatre cas de chancres à bacille de Ducrey.

13° *Sujets normaux*

Dans une dizaine de sérums d'individus pouvant être considérés comme normaux, nous avons obtenu dix formol-gélifications négatives au bout de trois jours. Nous avons noté que trois de ces sérums avaient gélifié après quinze jours.

Tel est le résultat de notre expérimentation personnelle, qui n'a d'autre prétention que celle d'apporter des faits susceptibles de provoquer de nouvelles recherches, qui peut-être apporteront quelques clartés sur le mécanisme fondamental de la réaction de Gâté-Papacostas, qui reste encore à trouver.

DIAGNOSTIC	Nombre de malades exami- nés	Formolgelefi- cations		Pourcen- tage des formolge- lefications positives
		posi- tives	néga- tives	
Sérums normaux	10		10	0
Syphilis primaire	12	6	6	50 %
» secondaire	47	38	9	76 %
» tertiaire	16	11	5	68 %
» traitées	31	7	24	23 %
» nerveuses ou viscérales . .	12	3	9	25 %
» héréditaire	3	3		100 %
Blennorrhagie et complications . .	15	7	8	47 %
Tuberculose pulmonaire	46	31	15	67 %
Tuberculose ostéo articulaire . . .	13	12	1	92.5 %
Pleurésies	10	2	8	20 %
Lupus	10	1	9	90 %
Tuberculose cutanée	1	1		
Dermatoses diverses	29	2	27	6.8 %
Psoriasis	10	1	9	10 %
Ulcères variqueux	14	3	11	21 %
Néoplasmes	15	2	13	13.5 %
Maladies aiguës	20	4	16	20 %
Affections diverses	22	3	19	12.5 %

CONCLUSIONS

Que peut penser le praticien de l'étude générale que nous avons faite de la formol-gélification ? Peut-il se servir de celle-ci comme un moyen de diagnostic ou de pronostic ? Certainement non, dans l'état actuel des choses.

L'étude clinique et les recherches *personnelles* que nous avons faites sur cette réaction (dont les résultats ont été communiqués à la Société de Biologie de Lyon par MM. Gaté et Papacostas le 3 juillet 1922) prouvent nettement qu'il faut faire table rase de la plupart des méthodes déjà employées pour essayer d'établir quel est l'élément des sérums sains ou pathologiques qui permet, favorise ou provoque la gélification.

Il semble d'abord que la formol-gélification n'est pas une réaction banale, susceptible de se rencontrer dans tous les sérums. Elle n'existe pas, du moins d'une

façon habituelle dans les sérums normaux. D'autre part, sa présence, bien que pouvant se constater dans de nombreuses maladies, ne paraît pas aussi capricieuse ni aussi contingente qu'elle pourrait le paraître à la lecture rapide et superficielle des résultats.

Momentanément, et d'après les faits que nous avons étudiés, il semble :

1° Que la réaction n'est nullement spécifique de la syphilis, puisqu'on la voit fréquemment en dehors d'elle, mais qu'elle garde dans cette maladie une fréquence remarquable.

2° Qu'elle se voit dans toute une série d'affections non syphilitiques, parmi lesquelles on relève des maladies aiguës comme l'érysypèle, des processus subaigus comme la blennorrhagie urétrale compliquée, des affections chroniques comme la tuberculose, dans ses localisations pulmonaire, ostéo-articulaire, ganglionnaire, péritonéale.

3° En ce qui concerne les affections aiguës, la fréquence de la réaction dans l'érysypèle nous paraît impressionnante. Par contre, dans la fièvre typhoïde, dans la pneumonie lobaire aiguë, elle reste presque toujours négative. Il y a là une opposition dont les raisons nous échappent.

4° Dans la blennorrhagie, nous voyons les cas positifs se rapporter à des formes trainantes et compliquées. Dans la tuberculose, c'est encore dans les mani-

festations tuberculeuses anciennes, à longue évolution, s'accompagnant d'une profonde et lente imprégnation de l'organisme, que la formol-gélification se manifeste le plus souvent. A ce propos, nous croyons utile d'opposer notre cas de tuberculose verruqueuse avec formol-gélification positive aux dix cas de lupus dont neuf donnent des réactions négatives ; or, l'on sait bien, la relative bénignité, la très lente évolution, le caractère tout à fait local du lupus, comparé aux caractéristiques inverses de la tuberculose verruqueuse.

5° Enfin, dans les dermatoses, pour la plupart diathésiques ou répondant à des infections locales, dans les troubles trophiques comme les ulcères variqueux, même fréquence de cas négatifs.

6° Restent nos cas de cancer dans lesquels la formol-gélification est très fréquemment négative.

Il semble — ceci est une impression — que la réaction soit un témoin de modifications humorales dont le caractère nous est à ce jour inconnu, modifications qui pour se produire nécessitent peut-être, certains processus infectieux généralisés, chroniques, imprégnant très profondément l'organisme.

En définitive, la formol gélification ne peut être considérée comme un moyen de diagnostic de la syphilis ; elle se présente comme une réaction humorale intéressante, qui demande à être étudiée.

Ce qu'elle perd en spécificité, elle le gagne peut-être en valeur doctrinale, et, sans vouloir l'élever à un rang qu'elle ne mérite pas encore, on ne peut se défendre à son propos de penser à l'éosinophilie dont personne ne soutient la spécificité, mais qui n'en garde pas moins un intérêt doctrinal et pratique.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
P. COURMONT.

Vu :
LE DOYEN,
JEAN LEPINE.

Vu et permis d'imprimer :

LYON, le 30 Juin 1922.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ.
JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

- GATÉ et PAPACOSTAS. — *Société de Biologie de Lyon*, 15 novembre 1920 ; *C. R. S. biologie*, t. LXXXIII, p. 1.432.
- TZANK. — Incoagulabilité canguine in vitro par arssénobenzol. (*Société biologique*, 22 janvier 1921, p. 117.)
- PAUZAT. — *Société de Biologie de Bordeaux*, 1^{er} mars 1921.
- MACKENZIE J. — *British Medical Journal*, 11 juin 1921.
- ECKER. — *Journal of infectious Diseases*, octobre 1921.
- GATÉ et PAPACOSTAS. — *C. R. S. Biologie*, t. LXXXV, p. 869, 7 novembre 1921.
- *C. R. S. biologie*, t. LXXXV, p. 1.029, 28 novembre 1921.
- BONAFOUS et LE GALL. — *Carnet Médical*, novembre 1921.
- ARMANGUÉ y GONZALES. — *Revista Esp. medicina y Cirurgia*, décembre 1921.
- ATTILIO VERSARI. — *Riforma medica*, 20 février 1922.
- NICOLAS. — *Traité médecine Roger, Vidal*, T. syphilis, 1922.
- SHECKTER. — *Archives médico-chirurgicales de province*, janvier 1922.
- Bruxelles Médical*. — *Compte rendu de la Société de Dermatologie*, 1922.
- BESSEMANS. — *Société Belge Biologie*, 29 avril 1922.
- BOUTTIAU. — *Bruxelles Médical*, n° 12, n° 14, 1922.
- Carnet Médical Français*, avril 1922.

GATÉ et PAPACOTAS. — *La Clinique*, avril 1922.

BESSEMAN et LICOPPE. — *Communication Congrès Dermatol.*, 1922.

GROSSO. . . *Patologica*, n° 316, A. XIII, 1922.

Archives Dermatologie, avril 1922, p. 469.

Journal of inf. diseases, mai 1922, p. 443 (Armangué y Gonzalès).

BESSEMAN. — *C. R. S. Biologie*, 27 mai, p. 101.

BESSEMAN et LEYEN. — *Ibid.*, p. 105.

BOUILLAU. — *Annales Maladies vénériennes*, n° 6, 1922.

DR GRÆVE. — *C. R. S. Biologie*, 1922, 12 février 1922.

P^r NICOLAS (d'Alfort). — *C. R. S. Biologie*, 1922, p. 11.

NICOLAS et PANISSET. . . *C. R. S. Biol.*, 1922, 14 janv., p. 66.

NICOLAS DE BETTANCOURT. — *C. R. S. Biol.*, 1922, 4 mars.

LÉGER et HUCHARD. — *C. R. S. Biol.*, 13 mai 1922, p. 999.

COMBIESCO. — *C. R. S. Biol.*, séance 17 juin 1922, p. 155.
